

# Fistule anale et maladie de Crohn en 2010 : quoi de neuf ?

## Objectifs pédagogiques

- Connaître l'épidémiologie
- Connaître les modalités de drainage
- Quelle est la place des biothérapies ?
- Connaître l'apport des techniques chirurgicales

## Modalités de drainage

Nous nous plaçons ici dans le cas de la ou des fistules en dehors de l'urgence, donc non associée à un abcès.

### En prérequis

Rappelons que toute fistule n'est que le drainage spontané d'une suppuration. En général, le point de départ du processus est l'infection d'une glande de Hermann et Desfosses qui s'abouche au niveau de la ligne pectinée. Cette glande, se situant dans l'espace intersphinctérien, infectée avec du pus sous tension, a tendance à se drainer à travers le sphincter externe, ce qui aboutit à la formation d'une fistule transsphinctérienne avec un passage plus ou moins haut entre les fibres de ce muscle strié (fistule transsphinctérienne inférieure ou supérieure, voire supralévatorienne) (Fig. 1). Certaines fistules ne traversent pas le sphincter externe, elles sont appelées intersphinctériennes, d'autres se drainent dans la fosse ischio-anale controlatérale (fistule en fer à cheval).

Dans le cas particulier des localisations ano-périnéales de Crohn (LAP),

le point de départ de la fistule peut être une ulcération du canal anal ou du bas rectum, même si les fistules avec orifices pectinéaux semblent les plus fréquentes.

Le traitement de référence des fistules consiste à ouvrir ces trajets infectés (fistulotomie). Lorsque tous les récessus ont été ainsi ouverts, la guérison peut avoisiner les 100 % dans les meilleures mains [1]. Le principal risque est alors l'incontinence anale, proportionnelle à l'importance de la section sphinctérienne. Les fistules transsphinctériennes supérieures et supralévatoriennes sont donc les plus à risque. La section sphinctérienne s'effectue alors en plusieurs temps afin de ne pas entraîner de rétraction des chefs sphinctériens sur toute la hauteur du sphincter externe lors de sa section. Une fistule trans-sphinctérienne supérieure est ainsi opérée en deux temps :

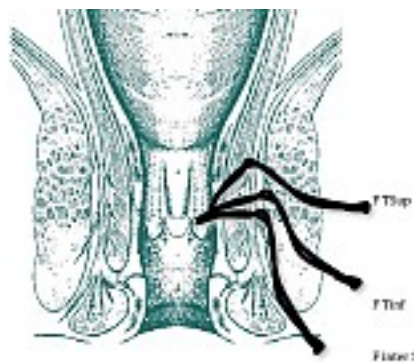


Figure 1. Différentes fistules de l'anus : fistule transsphinctérienne supérieure (F TSup), fistule transsphinctérienne inférieure (F Tinf) et intersphinctérienne (F int S)

L. Abramowitz

1<sup>er</sup> temps de drainage avec séton et abaissement du trajet de haut en bas. Le 2<sup>e</sup> temps a lieu 2 à 4 mois après, lorsque la plaie est cicatrisée autour du séton. On réalise alors une section des fibres de sphincter restantes, d'une fistule transsphinctérienne supérieure qui s'est transformée en fistule transsphinctérienne inférieure. Le risque d'incontinence anale est alors au plus bas dans des équipes expérimentées, mais pas nul. Il est majoré lorsque l'anus n'est pas « vierge » d'interventions ou de traumatismes tels qu'un accouchement difficile, une chirurgie anale sectionnant le sphincter volontairement (sphinctérotomie pour fissure ou précédente cure de fistule) ou involontairement (hémorroïdectomie traumatique). La maladie de Crohn est une situation particulièrement à risque car ces patients peuvent avoir déjà avoir eu une chirurgie anale, ont de grandes chances d'avoir d'autres poussées de Crohn anal (nouvelles fistules) et ont besoin d'avoir un anus particulièrement efficace pour retenir des selles pouvant être très liquides et fréquentes voire impérieuses.

## Drainage des fistules de Crohn anal avant biothérapie

Dans ces cas à risque important d'incontinence anale, toute section sphinctérienne est alors à éviter. Le premier temps consiste toujours à drainer la ou les fistules afin de contrôler l'infection et l'inflammation. L'opération commence par une explo-

■ L. Abramowitz (✉)

Unité de proctologie médico-chirurgicale, CHU Bichat Claude Bernard, 75019 Paris

E-mail : laurent.abramowitz@bch.ap-hop-paris.fr

ration complète du périnée pour rechercher tous les trajets présents et leur(s) communications avec le canal anal ou le bas rectum.

Cette première phase peut parfois s'aider d'une *exploration radiologique* préalable. Buchanan *et al.*, en réalisant systématiquement un examen clinique, une échographie endo-anale et une IRM à 108 patients, ont correctement mis en évidence l'anatomie de la fistule dans 61 % des cas avec l'examen clinique, 81 % avec l'échographie et 90 % avec l'IRM [2]. Mais il semble également que deux de ces trois explorations fassent mieux qu'une [3]. Cependant, dans de nombreux cas de figures, l'exploration clinique (en consultation puis au bloc opératoire) par un opérateur expérimenté suffit pour faire le bilan « d'extension » d'une LAP. L'exploration radiologique se justifie en cas de doute sur l'étendue des suppurations ou en cas de lésions manifestement complexes. Dans notre expérience, le choix doit alors idéalement se faire en fonction de l'extension à distance du canal anal : l'échographie endo-anale semble la plus pertinente pour les suppurations proches du canal anale (Fig. 2) et l'IRM est la seule utile en cas de trajets fistuleux éloignés de l'anus (Fig. 3). Cependant, ce choix s'effectue parfois dans la pratique selon la disponibilité et l'accessibilité locale.

En dehors de la maladie de Crohn, la découverte d'une fistule basse durant



Figure 2. Vue échographique (sonde Bruel et Kjaer) d'une fistule anale antéro-gauche sinuant à travers les sphincters internes et externes avec spot hyperéchogène signant la présence d'air

la phase d'exploration chirurgicale s'associe à une fistulotomie, permettant de guérir en une seule opération le patient avec très peu de risque d'incontinence anale, comme nous venons de le voir précédemment. Dans le cas très particulier de la maladie de Crohn, la section sphinctérienne étant à éviter, la première étape de la chirurgie consiste le plus souvent à drainer la fistule (en cas de maladie quiescente depuis longtemps, une fistulotomie peut parfois se discuter si la fistule est très basse). Ainsi, la prise en charge de ces suppurations se réalise en plusieurs temps.

#### Recherche de l'orifice interne et de toutes les ramifications [4]

L'inspection de la marge anale localise le ou les orifices externes pouvant se situer très à distance de la marge, sous

les bourses, au niveau de la vulve ou vaginale, voire au niveau de la rotondité des fesses. La palpation autour de ces orifices permet de distinguer une induration plus ou moins linéaire (« en mine de crayon ») en direction de l'anus révélant ainsi le trajet fistuleux. Enfin, le toucher anal retrouve parfois une petite induration ou une dépression pectinée matérialisant l'orifice interne. Remarquons que cette exploration ne nécessite aucun matériel, et qu'elle peut être réalisée le plus souvent en consultation.

Puis, l'inspection du canal anal avec un anoscope ou un écarteur (écarteur de Duhamel ou Heller, les écarteurs d'Arnous, etc.) utilisé avec douceur et précaution (risque de dilacération des sphincters si écarteur trop ouvert) permet parfois de visualiser une dépression pectinée (orifice interne) ou des ulcérations du canal anal ou du bas rectum.

Au bloc opératoire, l'exploration se poursuit par l'injection d'air (bullage sous doigt anal permettant de sentir l'orifice interne) puis de bleu de méthylène par le ou les orifices externes. Lorsque le bleu est injecté en respectant certaines précautions (injection douce d'un faible volume non dilué, par un orifice externe pas plus large que l'embout de la seringue en direction de l'orifice interne suspecté, etc.), il permet de dessiner le ou les trajets, guidant ainsi la dissection extrasphinctérienne ultérieure de la fistule, puis la mise en place du ou des séton(s).

À ce niveau de l'opération, l'objectif est de réaliser une ouverture suffisante des trajets infectés. Il s'agit de préparer la phase suivante durant laquelle nous obstruons la fistule. Cette obstruction ne pouvant être un succès s'il persiste un diverticule non drainé qui sera source de suintements et d'une persistance d'activité de cette suppuration, donc source de récurrence d'abcès. Ces gestes doivent également être réalisés *a minima* pour ne pas léser du muscle, conserver une architecture du périnée acceptable pour ces patients souvent jeunes et ne pas être

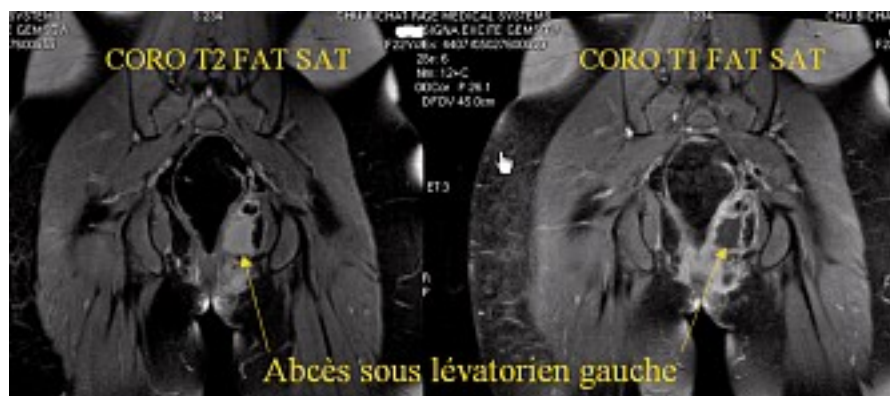


Figure 3. Images IRM d'un volumineux abcès de la fosse iliaque gauche (remerciement au Dr P. Fernandez)



Figure 4. Multiples fistules d'une maladie de Crohn ano-périnéale drainées par des sétons

responsables de cicatrisations pouvant être longues sur des périnées inflammatoires.

Vient ensuite la mise en place du ou des sétons dans chaque trajet fistuleux, sans traction, avec des anses souples type ligature vasculaire, d'une longueur pas trop importante pour ne pas trop irriter le périnée de ces patients qui devront garder ces drains plusieurs mois. Ces anses ont pour objectif de drainer le pus par capillarité, empêchant de reformer des abcès, en attendant que l'inflammation de la maladie de Crohn soit contrôlée par les thérapeutiques systémiques (Fig. 4).

## Place des biothérapies

Ces traitements ont été les premiers à pouvoir démontrer un assèchement de ces fistules. Les thérapeutiques plus anciennes telles que le métronidazole, les corticoïdes, l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, le tacrolimus et la ciclosporine ne sont l'objet que d'études ouvertes à faible niveau de preuve.

Les biothérapies, et l'infliximab en premier, ont donc été une révolution dans la prise en charge de ces patients.

L'étude princeps de Present *et al.* en 1999, avec trois perfusions d'infliximab aux semaines 0, 2 et 6, comparait deux dosages (5 et 10 mg/kg) avec des injections de placebo. La fermeture complète des fistules était obtenue chez 55 % et 38 % des patients traités par infliximab (respectivement dans les groupes 5 mg/kg et 10 mg/kg) *vs* 13 % des patients du groupe placebo (respectivement  $p = 0,001$  et  $p = 0,04$ ) [5]. Cependant, il s'est ensuite avéré que cet effet était souvent transitoire, avec une rechute fréquente dans les mois suivants la dernière injection. D'autre part, malgré la réponse clinique, les trajets fistuleux persistent souvent en profondeur [6], ce qui laisse supposer que l'ensemble de la suppuration n'a pas été traitée. Il a donc été proposé un traitement d'entretien avec perfusions régulières toutes les 8 semaines. Le bénéfice de cette stratégie a été apporté par l'essai ACCENT II, dans lequel le traitement d'induction par infliximab avec trois perfusions induisait une excellente réponse chez plus de deux patients sur trois (69 %). Le pourcentage de patients dont la réponse se maintenait (diminution du nombre de fistules productives) à la 54<sup>e</sup> semaine était de 46 % dans le groupe infliximab *vs* 23 % dans le groupe placebo ( $p = 0,001$ ) [7]. Ces études démontraient pour la première fois après randomisation le bénéfice de cette biothérapie par rapport au placebo, mais l'évaluation proctologique consistant à uniquement noter si « la fistule coule spontanément ou après une légère pression » paraît on ne peut plus succincte. Le recul nous ayant montré à maintes reprises que la fermeture superficielle de l'orifice externe ne suffisait pas à décréter la guérison. Ce type de bonne nouvelle doit au minimum s'appuyer sur un examen proctologique complet avec palpation minutieuse et anoscopie. Des critères IRM semblent encore plus pertinents avec l'absence d'hypersignal en séquence T2 ou surtout l'absence de prise de contraste après injection de gadolinium [8].

Puis l'adalimumab est arrivé sur le marché, mais il n'y a pas encore d'essai thérapeutique disponible évaluant spécifiquement son efficacité dans le traitement des fistules. On dispose cependant des données de l'essai CHARM, dans lequel l'existence de fistules n'était pas un critère d'exclusion [9]. Le traitement de maintien par adalimumab permettait la fermeture complète des fistules aux deux dernières visites chez 36 %, 46 % et 14 % des patients recevant respectivement adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines, 40 mg toutes les semaines ou le placebo ( $p < 0,027$  pour les groupes adalimumab *vs* placebo). Quant au certolizumab pegol, nous n'avons pas de données sur le bénéfice à attendre dans les LAP.

Il faut insister sur le fait que ces anti-TNF ne peuvent être instaurés que lorsque les lésions ont été toutes complètement drainées, car leur pouvoir asséchant risquerait de fermer les orifices externes trop rapidement, reformant alors un abcès sous tension qui ne serait plus drainé. La première étape devant une fistule et/ou un abcès consiste donc à drainer ces suppurations, puis mettre en route une biothérapie ayant pour objectif de traiter la maladie de fond qu'est le Crohn. L'objectif est alors de faire disparaître l'inflammation pour envisager l'ablation du sétou.

Il était préconisé au début de l'utilisation de l'infliximab, arbitrairement, de retirer le sétou après la 2<sup>e</sup> injection (S2) et avant la 3<sup>e</sup> (S6). Le taux de récurrence de suppuration active avec abcès étant alors majeur (cf. supra). Depuis l'apparition et l'expérimentation des techniques d'obstruction de fistules, il est maintenant recommandé de laisser le sétou le temps qu'il faut pour observer cliniquement une réelle diminution significative de l'inflammation. Ainsi, il n'est pas rare de laisser les sétous en place plusieurs mois en augmentant si besoin les posologies d'anti-TNF, voire en changeant de molécule tant qu'un réel assèchement n'est pas observé pour permettre un

traitement chirurgical complémentaire d'obstruction des fistules avec les meilleurs chances de succès.

L'efficacité de l'infliximab est en général assez rapide, nous pouvons parler d'échec s'il n'y a pas d'assèchement significatif de la suppuration anale drainée, après les trois premières injections d'induction (S0, S2 et S6). En revanche, il semble que l'adalimumab ait une efficacité plus retardée. Ce qui impose de se laisser plus de temps pour juger d'un éventuel échec (au moins 3 mois). En cas d'absence d'assèchement de la suppuration, nous manquons d'étude permettant de définir une stratégie thérapeutique claire pour ces fistules. Des alternatives ont cependant été proposées, dans le cadre de la maladie de Crohn digestive :

- a) Un patient sous infliximab à la dose standard de 5 mg/kg, toutes les 8 semaines, peut bénéficier d'une augmentation de dosage à 10 mg/kg ou d'un raccourcissement du temps entre deux injections (6 semaines en générale) [10].
- b) Si le patient est sous adalimumab, à la dose standard de 40 mg en sous-cutané tous les 15 jours, on propose actuellement de raccourcir le délai entre deux injections [10].
- c) Un échec sous l'un de ces deux anti-TNF peut aussi faire discuter un changement d'anti-TNF. Ainsi, le passage de l'infliximab à l'adalimumab permettait d'obtenir une occlusion des fistules dans 6 cas sur 10 [11]. À l'inverse, le passage de l'adalimumab à l'infliximab n'a pas été évalué jusqu'à présent.
- d) Le certolizumab pegol peut être prescrit en ATU après échec des deux autres anti-TNF, tout en connaissant l'absence de bénéfice démontré de cette molécule dans les LAP.
- e) Même en l'absence d'argument scientifique très solide, après échec des anti-TNF, il est encore possible d'essayer les immunosuppresseurs azathiopurines ou 6-mercaptopurines avec optimisation par la mesure des 6 TGN, voire le méthotrexate.

f) Le méthotrexate a récemment montré un bénéfice potentiellement intéressant avec une évaluation de stratégie récemment réalisée par l'équipe bordelaise [12]. Ils ont évalué prospectivement 34 patients avec fistules complexes (9 ano-vaginales et 10 sténoses ano-rectales) traités par trois injections d'infliximab + une prise en charge chirurgicale proctologique (drainage puis ablation de séton, colle ou lambeau) et un traitement par méthotrexate (25 mg/semaine) au long court. Après 14 semaines, 73,5 % des patients étaient complètement cicatrisés.

g) Enfin, même si la seule justification repose sur une seule étude ancienne de faible niveau de preuve [13], les antibiotiques (métronidazole et/ou ciprofloxacine) peuvent être prescrits durant quelques semaines après avoir prévenu des potentiels effets secondaires (neuropathie sous métronidazole ou tendinopathie sous ciprofloxacine), avec un petit bénéfice supplémentaire en faveur de la ciprofloxacine dans une récente étude randomisée comparant ces deux antibiotiques [14].

Dans les cas heureusement peu fréquents où toutes ces ressources thérapeutiques ont été un échec, il est préférable de laisser les patients avec leurs sétions, plutôt que d'envisager une section simple du drain sans traitement supplémentaire de la fistule. Le ou les sétions sont alors laissés en place (avec un suivi clinique régulier), en attendant une nouvelle thérapeutique probable au vu des nouveautés que nous observons régulièrement dans ce domaine depuis ces dernières années.

## Apport des techniques chirurgicales

L'objectif de cette approche médico-chirurgicale est de traiter des fistules sans sectionner les sphincters en les obstruant avec un matériau inerte ou en bouchant l'un de ses orifices.

Rappelons qu'il doit s'agir obligatoirement d'une fistule qui a été drainée depuis plusieurs mois en général. Ce drainage implique l'élimination de tous les diverticules. Puis cette sup-puration parfaitement drainée doit être « refroidie » par le traitement systémique de la maladie de Crohn, le plus souvent un anti-TNF. Le bon moment pour sectionner le ou les sétions, lorsque la fistule est « prête » à être obstruée, est difficile à définir de façon académique. Dans les premiers temps de l'expérience avec l'infliximab, le séton était arbitrairement sectionné après la 2<sup>e</sup> injection à S2 [15]. Puis il est apparu que l'assèchement de la fistule drainée sous biothérapie s'effectuait en plus de 2 semaines voire plusieurs mois. La section du séton doit donc être réalisée empiriquement lorsque la fistule semble complètement asséchée et non inflammatoire. L'expérience du proctologue est alors essentielle pour prendre cette décision, plus ou moins aidée par l'imagerie. Cependant, les seules données radiologiques disponibles pour définir les critères de guérison d'une fistule de Crohn sont issues d'études qui portent sur l'évaluation avant [16] ou après traitements par biothérapie [8], mais sans séton en place dans la fistule. Deux types d'imagerie sont utilisés : l'échographie endo-anale est pratiquée dans certains centres [16] mais l'évaluation de l'inflammation semble plus difficile à observer qu'avec l'IRM qui est la plus utilisée actuellement. Les critères IRM les plus pertinents sont l'absence d'hyper-signal en séquence T2 ou surtout l'absence de prise de contraste après injection de gadolinium [8]. Cette imagerie sert également à vérifier l'absence d'abcès et/ou l'absence de trajets non drainés avant l'obstruction des trajets fistuleux.

Lorsque les critères cliniques, plus ou moins radiologiques, sont réunis, la section du séton peut être réalisée avant l'obstruction chirurgicale de la fistule.

## Lambeau d'avancement rectal

La technique la plus ancienne est le *lambeau d'avancement rectal*. Il s'agit d'exciser l'orifice interne et l'orifice fistuleux, puis de recouvrir l'orifice interne du canal anal ou du bas rectum par un lambeau de paroi rectale contenant la muqueuse, la sous-muqueuse et une partie de la musculature (afin de lui donner suffisamment de consistance et d'épaisseur). Ce lambeau est découpé en « U » sur 6 à 8 cm de hauteur dans la paroi rectale puis abaissé et suturé au-dessus de l'orifice interne de la fistule. Les taux de cicatrisation dans la littérature sont très diversement appréciés, avec un bénéfice dans 37 à 79 % des cas [4]. Cependant, les résultats de cette technique n'ont jamais été évalués dans le cadre spécifique de la maladie de Crohn. De plus, elle ne peut être réalisée en cas d'inflammation du rectum ou séquelle fibreuse.

## Lambeau vaginal

En cas de sténose anale et de fistule ano-vaginale, Queralto *et al.* ont récemment préconisé un abord par le tractus génital pour réaliser un *lambeau vaginal* [17]. Cette technique consiste à exciser la fistule puis réaliser l'abaissement de la muqueuse vaginale pour obstruer l'orifice fistuleux. Sur cinq patientes, trois ont cicatrisé avec un suivi de 2 ans.

## Colle biologique

La colle biologique a été une avancée significative dans la prise en charge des fistules anales de Crohn en proposant de les obstruer pour ne pas sectionner les sphincters anaux [4]. Elle était précédemment utilisée pour ses propriétés hémostatiques peropératoires (chirurgie neurologique, hépatique, urologique, ORL, plastique, gynécologique, thoracique et vasculaire). Ses premières utilisations dans les fistules anales remontent au début des années 1990. Les plus couramment utilisées sont les colles de

fibrines. Elles contiennent du fibrinogène (humain), du facteur XIII (humain) et de l'aprotinine (bovine). Lorsqu'ils sont associés entre eux, ils reproduisent le phénomène de la coagulation avec transformation du fibrinogène en fibrine sous l'action de la thrombine calcique et du facteur XIII. Puis, le caillot est colonisé par les fibroblastes, aboutissant à la fibrose du trajet fistuleux ; la fibrine subit une dégradation protéolytique et une phagocytose en 2 semaines. Les premières séries ont évalué le bénéfice de la colle autologue réalisée à partir du sang des patients [18-20] avec des taux de fermeture de fistules à court terme variant de 52 % [18] à 81 % [20]. Il s'agissait alors d'une extraction des facteurs de la coagulation du propre sang du patient. Puis les colles anciennement utilisées en chirurgie pour leurs vertus hémostatiques (section hépatique) ont été testées pour obstruer les fistules ano-périnéales. Cintron *et al.* avaient débuté leur expérience avec des colles autologues [20], puis ils ont observé un bénéfice supérieur avec les colles commerciales par rapport aux autologues [20]. Puis les séries se sont multipliées avec un *taux moyen de cicatrisation de 53 %* [21] mais une grande variation selon les équipes, le type de fistules et la durée du suivi (bénéfice de 10 à 81 %). *L'expérience en proctologie* joue certainement un rôle important avec un taux de guérison de seulement 10 % dans une petite série gynécologique [22] de dix patients avec un court suivi chez lesquels l'encollage était réalisé même si l'orifice interne n'était pas identifié. Ceci met en avant l'importance d'une bonne connaissance de la physiopathologie, des différents trajets potentiels et de la technique pour encoller les fistules, qui paraît probablement simpliste de premier abord mais dont il faut bien maîtriser quelques détails pratiques pour obtenir les meilleurs résultats possibles [4]. Enfin, les effets secondaires ou intolérances semblent quasi inexistantes (hormis un risque théorique

d'hypersensibilité qui n'a jamais été observé).

Jusqu'à il y a peu de temps, le bénéfice de la colle dans la maladie de Crohn ne pouvait être qu'estimé à partir d'étude de sous-populations dans de courtes séries contenant quelques fistules de Crohn. Il apparaissait alors une tendance à un taux de moins bonne réponse dans ce type de fistules. Puis, l'étude randomisée du GETAID (en cours de publication), utilisant la colle BERIPLAST (laboratoire Nycomed, Paris, France), a montré un bénéfice significatif avec l'encollage. Dans cette étude, 77 patients ayant une fistule simple ou complexe ont été randomisés dans le bras colle ou section simple du séton. La colle ne devait être appliquée que sur une fistule bien asséchée après plusieurs mois de drainage par séton. Une rémission complète (absence d'écoulement, de douleur ou d'abcès) était observée chez 38 % des patients traités par colle à 2 mois, contre 16 % dans le groupe contrôle (OR 3,2 ; IC95 % : 1,1-9,8,  $p = 0,04$ ) [23]. Cette efficacité semble stable sur plusieurs mois, sans altération de la continence. Cette stabilité dans l'efficacité jugée en postopératoire a été confirmée dans une autre série, non spécifiquement dédiée aux fistules de Crohn. En effet, sur les 33 patients avec fistules encollés par Adam *et al.* [24], 20 patients ont répondu favorablement au premier encollage et deux patients sur six ont guéri après un deuxième essai, pour un total de 66 % (22/33 patients) de succès. L'échec était observé chez 13 patients sur 33 dans les 6 premières semaines suivant l'encollage. 17/22 succès ont pu être évalués 40 mois (12-67,5) après l'opération, un seul patient a récidivé au 6<sup>e</sup> mois postopératoire. Il semble donc que le bénéfice de la colle se maintient avec le temps si l'on observe un succès clinique à 6 mois. Dans cette étude, et la plupart des autres, il n'était pas réalisé d'IRM dans le suivi, on ne sait donc pas actuellement le réel bénéfice à en attendre en pratique. Il semble

cependant se définir certains paramètres radiologiques permettant de juger « plus en profondeur », la réelle guérison d'une fistule. Ainsi, un hypo-signal en séquence T2 semble être le premier signal d'une fistule en voie d'extinction et l'absence de prise de contraste après injection de gadolinium, un signe de véritable guérison [8].

Outre l'origine crohnienne de la fistule, d'autres facteurs pronostiques de réponse à l'encollage ont été étudiés dans de petites séries. Les fistules complexes paraissent être un facteur pronostique péjoratif pour certains auteurs [23, 25]. Cependant, la définition d'une « fistule complexe » n'est pas homogène avec parfois un classement très discutable dans cette catégorie. Certains auteurs pouvant qualifier de complexe des fistules transphinctériennes inférieures [25]. Quoi qu'il en soit, une série récente [26] comparant des fistules simples (sous-cutanées, intersphinctériennes et transphinctériennes directes) à des fistules complexes (suprasphinctériennes, extrasphinctériennes, associées à un Crohn ou une infection VIH) n'a pas observée de différence entre 23 fistules simples et 11 fistules complexes avec un taux de guérison à 7 mois respectivement de 56 et 54 % après encollage. En revanche, l'une des rares études randomisées [27], avec une définition des fistules semblant plus proche de notre pratique, rapportait un taux de guérison à 12 semaines pour les fistules simples et complexes dans respectivement 50 et 69 % des cas. La complexité d'une fistule ne semble donc pas être un facteur pronostique univoque.

En revanche, la longueur du trajet a été plus précisément étudiée. Patrìj *et al.* [28] ont ainsi montré que le taux de guérison des 24 fistules courtes ( $\leq 3,5$  cm) était moins bon que dans les 45 fistules longues ( $\geq 3,5$  cm), avec un taux de guérison évalué à 28 mois en médiane, respectivement de 46 % et 89 %.

Les résultats dans les *fistules ano ou recto-vaginales* sont très disparates lorsqu'on analyse les très petites sous-populations (1 à 8 patientes) avec des taux de guérisons variant de 0 à 75 % [19, 25, 29, 30]. Cependant, par expérience et un peu prosaïquement, dans ces fistules souvent courtes et avec orifices larges, il semble que la colle « a du mal à tenir ».

Dans une série, l'infection par le VIH était un facteur de moins bon pronostic [30].

Enfin, les différents opérateurs ayant publié leurs expériences ont souvent essayé d'améliorer leurs résultats en modifiant la technique princeps. Cependant, aucune adjonction de quoi que ce soit (antibiotique IV, per os ou dans la colle, etc.) ou l'obstruction par lambeau ou simple suture des orifices de fistules ne semble avoir démontré un bénéfice par rapport à la technique initiale [31].

## PLUG

Le PLUG est une autre promesse alternative à la fistulotomie. Cette technique toute récente consiste à placer dans le trajet fistuleux un cône de sous-muqueuse de porc lyophilisé biodégradable commercialisé par le laboratoire COOK (Paris, France), qui sera secondairement colonisé par les fibroblastes du patient en 2 à 3 mois environ pour aboutir à une fibrose du trajet fistuleux.

Les résultats des études préliminaires étaient très encourageants avec des taux de cicatrises pouvant atteindre 83 % [32]. Depuis, la littérature s'est très rapidement étoffée avec des résultats moins spectaculaires. Les taux de succès des autres équipes sont très variables : 24 % pour Lawes *et al.* [33] ; 43 % pour Christoforidis *et al.* (mais certains des 47 patients étudiés avaient dû bénéficier de plusieurs poses de plug après récurrence, ce qui faisait conclure les auteurs que le taux de réussite après une seule pose de plug était de 31 %) [34] ; 45 % pour Thekkinkattil *et al.* [35] et Schwandner

*et al.* [36]. À l'opposé, d'autres auteurs obtiennent des taux de cicatrises aux alentours de 83 % [37]. Cette disparité dans les résultats publiés laisse actuellement perplexe sur le taux raisonnable de bénéfice à attendre avec ce matériau dans la pratique.

Les deux principaux inconvénients du Plug sont le coût élevé de plus de 700 euros et son origine porcine pouvant le faire contre-indiquer dans certaines religions. À l'inverse, les avantages sont, comme pour la colle, la possibilité de refaire la technique en cas d'échec, le fait qu'elle ne coupe pas les ponts à d'autres techniques et l'absence de risque d'incontinence anale.

Aucune des études disponibles actuellement ne s'est intéressée spécifiquement aux fistules du Crohn, celle-ci pouvant être souvent un critère d'exclusion. C'est le mérite de la dernière étude du GETAID en cours sur ce sujet, qui a pour objectif de répondre à cette question avec une nouvelle randomisation entre Plug et section isolée du séton pour le traitement des fistules de Crohn.

La section progressive de la fistule en serrant progressivement le séton, tel un fil à couper le beurre, ne doit plus être utilisée car elle ne réduit pas le risque d'incontinence anale et peut être souvent mal supportée par les patients [38].

Il reste la possibilité de laisser le séton en place. Mais cette attitude ne permet pas d'éviter la récurrence [39]. Elle est cependant parfois utile, tant que la fistule ne s'est pas asséchée, ou après échec des techniques d'obstruction, en attendant une nouvelle approche...

Celle-ci sera peut-être une technique qui consiste à injecter des cellules adipocytaires du patient dans sa fistule après un traitement complexe (centrifugations, mise en culture, adjonction de d'antibiotiques, etc.). Ce produit a pour le moment uniquement passé brillamment le stade de la phase 1 [40] et les promoteurs ont rapporté des succès sur des cas cliniques.

Il est probable que, dans un avenir proche, nous aurons mieux défini les critères de bonne réponse à telle ou telle technique de traitement des fistules et que nous aurons des critères de choix précis en fonction du type de fistule.

## Surveillance après chirurgie

La surveillance a pour objectif de juger du succès ou de l'échec du traitement puis de l'absence de récurrence en cas de succès initial. Present *et al.* considéraient guérie une fistule ne coulant ni spontanément, ni après une « pression douce » (A). D'autres critères plus ou moins subjectifs semblent également intéressants à recueillir (absence de douleur, stabilité dans le temps de l'absence « d'activité » de la fistule, etc.) mais leur description académique est assez difficile. Là encore, l'expérience de l'opérateur est primordiale. Il est alors parfois utile de s'aider d'une imagerie. L'échographie endo-anale peut être utile (e), l'IRM semblant la plus utilisée en pratique dans la plupart des centres actuellement. Les critères IRM, outre l'absence de récurrence d'un petit abcès, sont encore une fois, l'absence d'hyper-signal en séquence T2 et surtout l'absence de prise de contraste après injection de gadolinium (f).

## Références

1. Arnous J, Parnaud E, Denis J. Abscesses and fistula of the anus "a propos de 3000 opérations". *Rev Prat* 1972;22:1793-814.
2. Buchanan GN, Halligan S, Bartram CI, Williams AB, Tarroni D, Cohen CR. Clinical examination, endosonography, and MR imaging in preoperative assessment of fistula in ano: comparison with outcome-based reference standard. *Radiology* 2004;233:674-81.
3. Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM *et al.* A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001;121:1064-72.
4. Abramowitz L, Allez M, Devulder F *et al.* Utilisation des colles de fibrine dans les fistules anales. SNFCP. Paris, Lavoisier, 2009.
5. Present DH, Rutgeerts P, Targan S *et al.* Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
6. Van Bodegraven AA, Sloots CEJ, Felt-Bersma RJF, Meuwissen SGM. Endosonographic evidence of persistence of Crohn's disease-associated fistulas after infliximab treatment, irrespective of clinical response. *Dis Colon Rectum* 2002;45:39-46.
7. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN *et al.* Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85.
8. Tougeron D, Savoye-collet C, Koning E, Michot F, Lerebours E. Predicting factors of fistula healing and clinical remission after infliximab-based combined therapy for perianal fistulizing Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2009;54:1746-52.
9. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P *et al.* Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
10. Peyrin-Biroulet L. Anti-TNF et maladie de Crohn. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:478-81.
11. Oussalah A, Babouri A, Chevaux JB *et al.* Adalimumab for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: a 3-year single-center experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:416-23.
12. Roumeguère P, Bouchard D, Pigot F *et al.* Results from a prospective study combining infliximab, surgery, and methotrexate in severe fistulizing anoperineal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009;134(suppl.1):A23
13. Berstein LH, Frank MS, Brandt LJ, Boley SJ. Healing of perineal Crohn's disease: a follow-up study. *Gastroenterology* 1980;79:357-65.
14. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG *et al.* Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:17-24.
15. Hyder SA, Travis SP, Jewell DP, Mortensen NJ, George BD. Fistulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1837-41.
16. Orsoni P, Barthet M, Portier F, Panuel M, Desjeux A, Grimaud JC. Prospective comparison of endosonography, magnetic resonance imaging and surgical findings in anorectal fistula and abscess complicating Crohn's disease. *Br J Surg* 1999;86:360-4.
17. Queralto M, Bonnaud G, Portier G *et al.* Traitement des fistules rectovaginales de la maladie de Crohn par flap vaginal. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33 A190 : P284.
18. Hjortrup A, Moesgaard F, Kjaergard J. Fibrin adhesive in the treatment of perineal fistulas. *Dis Colon Rectum* 1991;34:752-4.
19. Abel ME, Chiu YS, Russell TR, Volpe PA. Autologous fibrin glue in the treatment of rectovaginal and complex fistulas. *Dis Colon Rectum* 1993;36:447-9
20. Cintron JR, Park JJ, Orsay CP, Pearl RK, Nelson RL, Abcarian H. Repair of fistulas-in-ano using autologous fibrin tissue adhesive. *Dis Colon Rectum* 1999;42:607-13.
21. Swinscoe MTV, AK, Jayne DG. Fibrin glue for fistula-in-ano: the evidence reviewed. *Tech Coloproctol* 2005;9:89-94.
22. Aitola P, Hiltunen KM, Matikainen M. Fibrin glue in perianal fistulas – a pilot study. *Ann Chir Gynaecol* 1999;88:136-8.
23. Grimaud JC, Munoz N, Siproudhis L *et al.*, and the GETAID: Fibrine glue injection for perianal fistulas in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gut* 2006:abstract (UEGW).
24. Adams T, Yang J, Kondylis LA, Kondylis PD. Long-term outlook after successful fibrin glue ablation of cryptoglandular transsphincteric fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1488-90.
25. Buchanan GN, Bartram CI, Phillips RK *et al.* Efficacy of fibrin sealant in the

- management of complex anal fistula: a prospective trial. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1167-74.
26. Witte ME, Klaase JM, Gerritsen JJ, Kummer EW. Fibrin glue treatment for simple and complex anal fistulas. *Hepato-gastroenterology* 2007;54:1071-3.
  27. Lindsey I, Smilgin-Humphreys MM, Cunningham C, Mortensen NJ, George BD. A randomized, controlled trial of fibrin glue vs. conventional treatment for anal fistula. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1608-15.
  28. Patrj L, Kocman B, Martinac M et al. Fibrin glue-antibiotic mixture in the treatment of anal fistulae: experience with 69 cases. *Dig Surg* 2000;17:77-80.
  29. Loungnarath R, Dietz DW, Mutch MG, Birnbaum EH, Kodner IJ, Fleshman JW. Fibrin glue treatment of complex anal fistulas has low success rate. *Dis Colon Rectum* 2004;47:432-6.
  30. Venkatesh KS, Ramanujam P. Fibrin glue application in the treatment of recurrent anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1136-9.
  31. Ellis CN, Clark S. Fibrin glue as an adjunct to flap repair of anal fistulas: a randomized, controlled study. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1736-40.
  32. Champagne BJ, O'Connor LM, Ferguson M, Orangio GR, Schertzer ME, Armstrong DN. Efficacy of anal fistula plug in closure of cryptoglandular fistulas: long-term follow-up. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1817-21.
  33. Lawes DA, Efron JE, Abbas M, Heppel J, Young-Fadok TM. Early experience with the bioabsorbable anal fistula plug. *World J Surg* 2008;32:1157-9.
  34. Christoforidis D, Etzioni DA, Goldberg SM, Madoff RD, Mellgren A. Treatment of complex anal fistulas with the collagen fistula plug. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1482-7.
  35. Tekkinkattil D, Botterill I, Ambrose S et al. Efficacy of the anal fistula plug in complex anorectale fistulae. *Colorectal Dis* 2008;15.
  36. Schwander O, Stadler F, Dietl O, Wirsching RP, Fuerst A. Initial experience on efficacy in closure of cryptoglandular and Crohn's transsphincteric fistulas by the use of the anal fistula plug. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:319-24.
  37. Zubaidi A, Al-Obeed O. Anal fistula Plug in high fistula-in-ano: an early saudy experience. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1584-8.
  38. Hamalainen KP, Sainio AP. Cutting seton for anal fistulas: high risk of minor control defects. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1443-6.
  39. Buchanan GN, Owen HA, Torkington J, Lunniss PJ, Nicholls RJ, Cohen CR. Long-term outcome following loose-seton technique for external sphincter preservation in complex anal fistula. *Br J Surg* 2004;91:476-80.
  40. García-Olmo D, García-Arranz M, Herreros D et al. A phase 1 clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1416-23.

## Les 5 points forts

- ❶ Les biothérapies ont démontré leur capacité à « refroidir » l'inflammation des fistules drainées.
- ❷ Les nouvelles techniques chirurgicales d'obstruction des fistules anales de Crohn doivent toujours être appliquées sur des fistules parfaitement asséchées par un drainage rigoureux de tous les diverticules.
- ❸ Il semble que les meilleurs résultats, dans le traitement des fistules de Crohn, sont obtenus par l'association de plusieurs approches : drainage rigoureux, traitement systémique puis obstruction des fistules.
- ❹ Les principales techniques d'obstruction de ces fistules sont en 2010 : la colle biologique, le PLUG et le lambeau d'avancement.
- ❺ Ces différentes prises en charge doivent éviter pratiquement toute section sphinctérienne.



## Question à choix unique

### Question 1

---

Quel est le critère IRM le plus pertinent pour diagnostiquer la guérison d'une fistule crohnienne :

- A. Aspect d'hyposignal en T2
- B. Absence d'hypersignal en T2
- C. Disparition complète de visibilité de la fistule
- D. Aspect d'hyposignal en T1
- E. Absence de prise de contraste après injection de gadolinium

### Question 2

---

Concernant le traitement chirurgical des fistules de Crohn :

- A. L'ouverture des diverticules n'est pas indispensable car la colle les bouchera
- B. La fistulotomie doit être la règle avec les fistules basses
- C. Les fistules hautes doivent bénéficier d'un abaissement lors du premier temps pour diminuer le risque d'incontinence anale
- D. Une fistule peut être considérée comme guérie si elle ne présente aucun signe d'activité, 6 mois après encollage
- E. Le serrage progressif du sétou permet de diminuer le risque d'incontinence anale

### Question 3

---

Concernant la prise en charge médico-chirurgicale des fistules de Crohn :

- A. Le plus souvent, le drainage d'une fistule n'est pas indispensable car le traitement systémique, maintenant très puissant, permet de l'éviter
- B. La succession : drainage, anti-TNF puis obstruction des fistules semble être la prise en charge la plus efficace actuellement
- C. On débute souvent par le traitement anti-TNF avant drainage pour faciliter le geste chirurgical, et parfois l'éviter
- D. L'augmentation des doses ou de la fréquence des injections d'anti-TNF ne permet pas d'améliorer les résultats d'un anti-TNF à la dose standard recommandée en première intention
- E. L'association d'un lambeau d'abaissement + encollage de la fistule est plus efficace que l'application seule de la colle